

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 33/24, 31/555, 9/08	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/12193 (43) Date de publication internationale: 9 juin 1994 (09.06.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH93/00266 (22) Date de dépôt international: 24 novembre 1993 (24.11.93) (30) Données relatives à la priorité: 3592/92-0 24 novembre 1992 (24.11.92) CH (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): DEBIO-PHARM S.A. [CH/CH]; 15-17, rue des Terreaux, C.P. 82, CH-1003 Lausanne (CH). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): IBRAHIM, Houssam [CH/CH]; 16, chemin des Etournelles, CH-1255 Veyrier (CH). IRIE, Teruko [JP/JP]; 4-1-5-601, Shimomeguro, Meguro-ku, Tokyo 153 (JP). MAUVERNAY, Roland-Yves [FR/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1003 Lausanne (CH). (74) Mandataire: MICHELI & CIE; 122, rue de Genève, C.P. 61, CH-1226 Thonex (CH).	(81) Etats désignés: AU, CA, FI, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: CISPLATINUM/OXALIPLATINUM COMBINATION (54) Titre: COMBINAISON DE CISPLATINE AVEC L'OXALIPLATINE (57) Abstract <p>A composition for jointly administering cisplatin and oxaliplatin after extemporaneous reconstitution by adding an aqueous liquid for parenteral injection. The composition is a freeze-dried composition containing cisplatin and oxaliplatin in a weight ratio of about 2:1-1:2, and a pharmaceutically acceptable chloride ion-free acidic buffer, a neutral substance being used as ballast.</p> (57) Abrégé <p>La composition selon l'invention est destinée à l'administration conjointe de cisplatine et d'oxaliplatine après reconstitution extemporanée par addition de liquide aqueux pour injection parentérale. Elle se présente sous forme d'un lyophilisat comprenant le cisplatine et l'oxaliplatine dans un rapport pondéral allant de 2:1 à 1:2 environ, un tampon acide pharmaceutiquement acceptable exempt d'ions chlorure et une substance neutre faisant office de ballast.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMBINAISON DE CISPLATINE AVEC L'OXALIPLATINE

L'invention a pour objet une composition destinée à la préparation d'une solution médicamenteuse permettant l'administration conjointe de cisplatine et d'oxaliplatine. Elle a également pour objet un procédé pour la préparation d'une telle composition, de même que son utilisation dans le but susvisé.

Cisplatine et oxaliplatine sont des agents antinéoplasiques cytostatiques reconnus, que l'on utilise avantageusement dans le traitement thérapeutique de divers cancers. Le cisplatine est notamment prescrit pour le traitement de cancers des testicules, des ovaires ou de cancers épidermoïdes.

L'oxaliplatine est proposé pour la traitement de cancers du même type, principalement le cancer des ovaires, ainsi que le cancer du colon, des voies respiratoires supérieures et les cancers épidermoïdes.

Chacun de ces agents antinéoplasiques possède une spécificité qui lui est propre et, de ce fait, en fonction du stade évolutif de la maladie, de l'état du patient ou du type de cancer à traiter, le praticien peut être amené à prescrire l'un ou l'autre de ces agents. Dans certains cas cependant, l'effet thérapeutique recherché n'est pas atteint ou pour le moins n'atteint pas son niveau maximum.

Tout comme d'autres agents antinéoplasiques cytostatiques, en particulier d'autres dérivés organométalliques

- 2 -

du platine, le cisplatine et l'oxaliplatine présentent une toxicité intrinsèque qui constitue un facteur limitant sérieux que le praticien doit prendre en compte dans le traitement prescrit. Le cisplatine présente notamment une toxicité rénale et neuromotrice non négligeable, d'autant plus qu'elle se révèle cumulative. A titre nettement moindre, l'oxaliplatine entraîne une dysesthésie sensorielle réversible dont on peut aisément modérer les effets, en modulant convenablement la dose administrée au patient. Il s'en suit cependant que le praticien se trouve limité sur le plan thérapeutique en termes de moyens de guérison notamment.

Divers auteurs ont proposé l'administration conjointe ou alternée d'agents antinéoplasiques cytostatiques mais, dans le cas des dérivés organométalliques du platine, on a souvent observé un effet cumulatif des toxicités de chacun des agents concernés. S'agissant de l'administration conjointe de cisplatine et d'oxaliplatine, à des doses sensiblement inférieures aux doses toxiques limitantes, on a cependant pu mettre en évidence un effet thérapeutique optimal, voire synergique, sans pour autant constater les effets secondaires indésirables usuels, dus à la toxicité intrinsèque de ces agents.

Le praticien devrait ainsi pouvoir disposer d'un instrument thérapeutique nouveau, pouvant se présenter sous forme d'une solution stable destinée à une administration parentérale, contenant du cisplatine et de l'oxaliplatine en proportions adéquates.

Sur le plan de la formulation d'une telle solution cependant, les obstacles sont nombreux et ont pour source

- 3 -

principale l'incompatibilité des excipients et stabilisants utilisés pour chacun des agents antinéoplasiques retenus.

Le cisplatine est à ce jour administré sous forme de solution aqueuse acide, plus précisément d'acide chlorhydrique présentant un pH compris entre 3,2 et 5 environ, de préférence entre 3,2 et 3,5, et contenant des ions chlorure, par exemple provenant de chlorure de sodium, pour stabiliser la solution (voir par exemple EP-A-143.478).

Pour sa part, l'oxaliplatine est administré en milieu glucosé acide. On a cependant remarqué que le simple mélange de ces deux solutions ne pouvait être envisagé, l'oxaliplatine formant progressivement un précipité insoluble avec les ions chlorure provenant du milieu de stabilisation du cisplatine, excluant de ce fait toute administration à des fins thérapeutiques. L'invention a le mérite d'apporter une solution originale, particulièrement satisfaisante, au problème exposé ci-dessus.

L'invention a donc plus précisément pour objet une composition destinée à l'administration conjointe de cisplatine et d'oxaliplatine après reconstitution extemporanée par addition de liquide aqueux, se présentant sous forme d'un lyophilisat comprenant le cisplatine et l'oxaliplatine dans un rapport pondéral allant de 2:1 à 1:2 environ, au moins un tampon acide pharmaceutiquement acceptable exempt d'ions chlorure et une substance neutre faisant office de ballast.

Selon l'invention, on utilise avantageusement à titre de tampon acide des acides minéraux ou organiques et leurs sels alcalins pharmaceutiquement acceptables, exempts

- 4 -

d'ions chlorure. Plus particulièrement, on utilise un acide ou un mélange d'acides organiques et de sels alcalins correspondants, pharmaceutiquement acceptables. A titre d'acide organique, on utilise de préférence un acide aminé dicarboxylique tel l'acide aspartique ou glutamique et, à titre de sel alcalin, un sel de lithium, sodium ou potassium correspondant. Comme acide minéral, on peut utiliser par exemple de l'acide acétique ou de l'acide phosphorique.

A titre de tampon acide préférentiel, on utilise l'acide glutamique en présence ou nom de glutamate de sodium.

Selon l'invention, la composition comprend également une substance neutre faisant office de ballast, tel un hydrocarbure polyhydroxylé comme le lactose, le glucose, le mannitol ou le sorbitol par exemple, cette énumération n'étant nullement exhaustive.

Selon l'invention, le rapport pondéral de cisplatine et oxaliplatine présents au sein de la composition varie entre 2:1 et 1:2 environ, préférentiellement entre 1:1 et 1:2, voire entre 1:1 et 1:1,5, les proportions exactes étant déterminées par le praticien, en fonction de données propres au traitement thérapeutique envisagé.

Pour obtenir une composition conforme à l'invention, on peut procéder comme suit : on prépare premièrement une solution aqueuse contenant le cisplatine et l'oxaliplatine dans la proportion pondérale désirée, puis la substance neutre faisant office de ballast et le tampon acide, ce dernier étant ajouté en quantité telle que le pH de ladite solution soit maintenu entre 3 et 5 environ.

- 5 -

Alternativement, on peut d'abord dissoudre la substance neutre de ballast dans l'eau, puis ajouter au mélange successivement l'oxaliplatine et le cisplatine pour les dissoudre, et enfin ajuster le pH avec le tampon acide. De même, l'oxaliplatine et/ou le cisplatine peuvent être préalablement dissous dans une portion de la solution aqueuse de la substance de ballast et/ou du tampon acide.

La solution aqueuse acide est ensuite lyophilisée au moyen des techniques conventionnelles, dans des récipients au sein desquels on effectuera finalement la reconstitution extemporanée. Les détails de ces opérations seront donnés dans les exemples ci-après.

La composition selon l'invention peut s'utiliser ensuite de préférence comme suit : on dissout le lyophilisat tel qu'obtenu ci-dessus dans un soluté glucosé jusqu'à l'obtention d'une solution reconstituée injectable dans laquelle la concentration en dérivés organométalliques du platine atteint la valeur déterminée par le praticien.

Selon d'autres variantes, on peut également dissoudre le lyophilisat préalablement dans une faible quantité d'eau pour préparation injectable (p.p.i.) avant de compléter la solution avec du soluté glucose, ou même n'utiliser que de l'eau p.p.i. pour former la solution injectable.

Le pH de la solution ainsi reconstituée doit être compris entre 3 et 5 environ, de préférence entre 3,2 et 4,3. Une telle solution peut être administrée par voie intraveineuse à l'aide des instruments conventionnels, le cas échéant conjointement à d'autres agents cytostatiques, physico-chimiquement compatibles avec les deux dérivés du

- 6 -

platine, et conformément aux pratiques ayant cours en thérapie anticancéreuse.

Les exemples ci-après illustrent l'invention de manière plus précise, sans pour autant la limiter.

Exemple 1

On a premièrement préparé un mélange pulvérulent de 100 mg de cisplatine, 140 mg d'oxaliplatine et 2160 mg de mannitol.

Après dissolution dans environ 150 ml d'eau distillée (stérile, apyrogène), on a ajouté 75 mg d'acide L-glutamique (spécifications selon Food Chemicals Codex USA); par addition de NaOH à 1% dans H₂O, on a amené le pH de la solution à environ 3,75 avant de compléter par de l'eau distillée jusqu'à 200 ml.

Le mélange acide tamponné, une fois filtré stérilement, a été transvasé dans un récipient stérile, puis congelé à -55°C. Après sublimation sous vide poussé dans un appareil approprié, le produit résultant a été soumis à une dessiccation secondaire à +25°C, également sous vide.

Une fois convenablement bouché et capsulé, le récipient contenant le lyophilisat peut être stocké durant plusieurs mois.

Pour une administration par voie intraveineuse, on utilise la composition comme suit : on procède d'abord à la dissolution du lyophilisat dans 120 ml d'eau p.p.i. ou de soluté glucosé à 5% (qualité pour injection), puis on complète à 1lt également avec du glucosé 5%.

- 7 -

Exemple 2

On a obtenu deux autres compositions à partir des ingrédients suivants :

- a) - cisplatine : 140 mg
- oxaliplatine : 230 mg
- lactose 3330 mg / H₂O

et addition d'acide glutamique jusqu'à l'obtention d'un pH de 3,25.

- b) - cisplatine : 150 mg
- oxaliplatine : 220 mg
- mannitol : 3330 mg/H₂O

et addition d'acide glutamique jusqu'à obtention d'un pH de 3,25.

Exemple 3

Une quatrième composition a été préparée à partir des ingrédients suivants :

- cisplatine : 50 mg
- oxaliplatine : 70 mg
- mannitol : 20 mg

en dissolvant tout d'abord le mannitol dans de l'eau p.p.i., puis l'oxaliplatine et le cisplatine ont été successivement ajoutés à cette solution pour y être dissous

- 8 -

en agitant. Le pH a été ensuite ajouté à 3,0-3,3 avec de l'acide glutamique, et la solution a été amenée à un volume final de 60 ml avec de l'eau p.p.i.

Pour obtenir cette solution dite de remplissage, on peut bien entendu procéder de différentes autres manières, par exemple en préparant séparément une première solution d'oxaliplatine dans de l'eau p.p.i., dans une solution aqueuse du mannitol préalablement préparée ou une portion de celle-ci, et une seconde solution contenant le cisplatine également dissous dans de l'eau p.p.i., dans la solution aqueuse du mannitol ou une portion de celle-ci, puis en mélangeant les deux solutions ainsi préparées et en procédant comme ci-dessus pour ajouter le pH et compléter le volume.

Plus particulièrement, et à titre d'exemple, on peut obtenir la solution de remplissage comme suit : préparer une solution du mannitol dans 30 ml d'eau p.p.i. et y ajouter le cisplatine en agitant la solution pour dissoudre celui-ci; préparer séparément une solution dans 20 ml d'eau p.p.i. de l'oxaliplatine en agitant pour le dissoudre; puis mélanger les deux solutions ainsi obtenues, ajuster le pH à environ 3,3 à l'aide d'une solution d'acide glutamique à 1% et compléter à 60ml avec de l'eau p.p.i.

D'une manière générale, on peut faciliter et accélérer la dissolution des ingrédients de la composition en chauffant légèrement les différentes solutions ou solvants.

La stabilité de la solution de remplissage ainsi obtenue a été testée à température ambiante, et il a été démontré que cette stabilité pouvait être garantie pendant

- 9 -

au moins un jour, ce qui est tout à fait suffisant pour permettre d'effectuer les étapes subséquentes d'homogénéisation, de stérilisation par filtration, de remplissage des flacons, de lyophilisation et de capsulage.

Les étapes subséquentes énoncées ci-dessus peuvent être effectuées plus particulièrement de la manière suivante, bien entendu de façon aseptique par exemple en chambre blanche :

- la solution de remplissage est homogénéisée, stérilisée par filtration et introduite dans des flacons de verre appropriés (60ml par flacon);
- puis on procède à la lyophilisation par refroidissement entre -50 et -60°C, puis par une première dessiccation entre -5°C et -25°C et une seconde dessiccation à 15-25°C;
- enfin, les flacons sont fermés hermétiquement, toujours de manière aseptique, au moyen de bouchons en caoutchouc.

Ainsi, la composition selon l'invention se présente sous la forme d'un produit floconneux blanc qui peut être conservé de manière stérile en flacon fermé pendant une durée conforme aux normes en vigueur. Le point entectique de ce produit a été déterminé après dissolution à température ambiante dans 60 ml d'eau p.p.i. comme étant de 0,2-0,25 °C.

Lorsque le praticien souhaite utiliser la composition selon l'invention pour traiter un patient, il doit reconstituer extemporanément la solution par addition d'eau p.p.i., de dextrose 5% ou de tout autre solvant liquide approprié pour injection qui ne contienne aucun ingrédient incompatible avec le cisplatine et/ou l'oxaliplatine et

- 10 -

qui permette d'obtenir une solution stable pour la durée de l'administration au patient.

A titre d'exemple, on a testé la stabilité du produit selon l'invention tel qu'obtenu dans le présente exemple après reconstitution à température ambiante dans du glucose 5%; cette stabilité s'est révélée tout à fait suffisante sur plusieurs heures pour garantir une administration du produit à un patient sous forme de perfusion.

REVENDICATIONS

1. Composition destinée à l'administration conjointe de cisplatine et d'oxaliplatine après reconstitution extemporanée par addition de liquide aqueux, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'un lyophilisat comprenant le cisplatine et l'oxaliplatine dans un rapport pondéral allant de 2:1 à 1:2 environ, au moins un tampon acide pharmaceutiquement acceptable exempt d'ions chlorure et une substance neutre faisant office de ballast.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le tampon acide est choisi parmi les acides minéraux et organiques, ainsi que leurs sels alcalins pharmaceutiquement acceptables exempts d'ions chlorure.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le tampon acide est un acide ou un mélange d'acides organiques et de sels alcalins correspondants choisis parmi les acides aminés dicarboxyliques et leurs sels alcalins pharmaceutiquement acceptables.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le tampon acide est un acide ou un mélange d'acides aminés dicarboxyliques et de leurs sels alcalins choisis parmi l'acide aspartique, l'acide glutamique et leurs sels de lithium, sodium ou potassium.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le tampon acide est l'acide glutamique ou un mé-

- 12 -

lange d'acide glutamique et de sel de sodium de l'acide L-glutamique.

6. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le tampon acide est un acide minéral, par exemple l'acide acétique ou l'acide phosphorique.

7. Composition selon l'une des revendication 1 à 6, caractérisée en ce que la substance neutre faisant office de ballast est un hydrocarbure polyhydroxylé, tel le lactose, le glucose, le mannitol ou le sorbitol.

8. Procédé pour la préparation d'une composition selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une solution aqueuse de cisplatine et d'oxaliplatine dans un rapport pondéral allant de 2:1 à 1:2 environ contenant la substance neutre faisant office de ballast, ainsi qu'un tampon acide pharmaceutiquement acceptable exempt d'ions chlorure en quantité telle que le pH de ladite solution soit compris entre 3 et 5 environ et en ce qu'on lyophilise ensuite la solution aqueuse acide ainsi obtenue.

9. Utilisation de la composition selon la revendication 1 pour la préparation d'une solution médicamenteuse destinée à l'administration conjointe de cisplatine et d'oxaliplatine, caractérisée en ce qu'on dilue ladite composition au moyen d'un liquide aqueux pour injection parentérale, et/ou d'un soluté glucosé.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 93/00266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61K33/24 A61K31/555 A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DRUGS FUTURE vol. 14, no. 6, 1989 pages 529 - 532 'Oxaliplatin' see the whole document ---	1-9
Y	J. CANCER RES. CLIN. ONCOL. 1990, VOL. 116, SUPPL., PART 1 page 433 J.L. MISSET 'Potentiation by oxalato-platinum (I-OHP) of carboplatin and of 5-fluorouracil cytostatic action.' see abstract --- -/--	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 1994

Date of mailing of the international search report

09.03.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH 93/00266

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BIOMED. PHARMACOTHER. vol. 43, no. 4, 1989 pages 237 - 250 G. MATHE 'Oxalato-platinum or 1-OHP', a third generation platinum complex: an experimental and clinical appraisal and preliminary comparison with cis-platinum and carboplatinum.' see the whole document ----</p>	1-9
Y	<p>INVEST. NEW DRUGS vol. 7, no. 4, 1989 page 404 G. MATHE 'Experimental study of three platinum complexes: CDDP, CBCDA and I-OHP on L1210 leukemia. Alternate or simultaneous association of two platinum complexes.' see abstract -----</p>	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. de Internationale No
PCT/CH 93/00266

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 5 A61K33/24 A61K31/555 A61K9/08		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 5 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	DRUGS FUTURE vol. 14, no. 6, 1989 pages 529 - 532 'Oxaliplatin' voir le document en entier ---	1-9
Y	J. CANCER RES. CLIN. ONCOL. 1990, VOL. 116, SUPPL., PART 1 page 433 J.L. MISSET 'Potentiation by oxalato-platinum (I-OHP) of carboplatin and of 5-fluorouracil cytostatic action.' voir abrégé --- <div style="text-align: center;">-/-</div>	1-9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*&* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center;">1 Mars 1994</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center;">09.03.94</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;">Orviz Diaz, P</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. de Internationale No
 PCT/CH 93/00266

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	BIOMED. PHARMACOTHER. vol. 43, no. 4 , 1989 pages 237 - 250 G. MATHE 'Oxalato-platinum or 1-OHP, a third generation platinum complex: an experimental and clinical appraisal and preliminary comparison with cis-platinum and carboplatinum.' voir le document en entier -----	1-9
Y	INVEST. NEW DRUGS vol. 7, no. 4 , 1989 page 404 G. MATHE 'Experimetal study of three platinum complexes: CDDP, CBCDA and I-OHP on L1210 leukemia. Alternate or simultaneous association of two platinum complexes.' voir abrégé -----	1-9